

Universität Zürich, Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Battegay, Edouard

Betreuung der Masterarbeit: PD Dr. med. Nowak, Albina
Leitung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Battegay, Edouard

**Entwicklung der respiratorischen Funktion unter der Enzyersatztherapie im Lang-
zeitverlauf**

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med)

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Dominique Yvan Mottet (Matrikelnummer, 08-935-538)

2018

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Liste der verwendeten Abkürzungen.....	4
3. Einleitung.....	5
4. Material und Methoden.....	8
4.1. Setting	8
4.2. Patienten	8
4.3. Definitionen	8
4.4. Spirometrie	9
4.5. Statistik	10
4.6. Ethik	10
5. Resultate	11
5.1. Patientencharakteristika Baseline	11
5.1. Outcome Lungenvolumina	12
5.1.1. Evidenzen über den Nutzen der Enzyersatztherapie	14
5.1.2. Klinische Interpretation der Lungenvolumina	15
6. Diskussion	18
6.1. Wichtigste Resultate	18
6.2. Vergleich mit anderen Publikationen	18
6.3. Stärken und Schwächen der Studie	19
6.4. Bedeutung der Studie	19
6.5. Schlussfolgerung	22
7. Literaturverzeichnis	23
8. Lebenslauf.....	27
9. Erklärung	28

1. Zusammenfassung

Einleitung, Fragestellung:

Individuen mit M. Fabry exprimieren ein defektes α -Galactosidase-A-Enzym. Lysosomale Speicherkrankheiten wie Morbus Fabry werden durch Ansammlungen unterschiedlicher Metaboliten im lysosomalen System verschiedener Zelltypen und in Körperflüssigkeiten charakterisiert. Seit 2001 werden Individuen mit Morbus Fabry mittels Enzyersatztherapie behandelt. Die vorliegende multizentrische Studie untersucht die Entwicklung der respiratorischen Funktion im Verlauf der Enzyersatztherapie.

Methoden:

Die Lungenfunktionsprüfungen wurden an den jährlichen Verlaufskontrollen erhoben. Primärer Endpunkt war die Änderung des forcierten Expirationsvolumen der ersten Sekunde (FEV₁), des Verhältnisses aus FEV₁ und der forcierten Vitalkapazität (FEV₁:FVC) und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) über die Beobachtungszeit. Ausgewertet wurden der Z-Score und die absoluten Werte. Die klinische Interpretation der Spirometrie erfolgte bei der Baseline und der Endline.

Resultate:

68 Individuen wurden in die Analyse eingeschlossen (54% Männer). In den Lungenfunktionsprüfungen wurden neben restriktiven Atemwegsmustern (7%) und Diffusionsstörungen für Kohlenmonoxid (9%) mehrheitlich obstruktive Atemwegsmuster beobachtet. Obstruktive Atemwegsmuster fanden sich häufiger bei Nichtrauchern als bei Rauchern (OR=0.278). Die negative Korrelation zwischen dem Z-Score der Lungenvolumina und dem Alter ist für FEV₁, FEV₁:FVC und DLCO (nur für die Männer signifikant) signifikant. Bei 11 Männern (30%) konnte eine signifikante Zunahme (p=0.006) und bei 13 Frauen (42%) eine grenzwertig signifikante Zunahme (p=0.051) für FEV₁:FVC und bei 44% der Individuen (57% der männlichen Individuen) konnte eine signifikante Zunahme (Männer: p<0.012; Frauen: p=0.002) für DLCO beobachtet werden.

Schlussfolgerungen:

Obstruktive sowie restriktive Atemwegsmuster und eine verminderte DLCO bei Individuen mit Morbus Fabry sind häufig und nehmen auch unter der Enzyersatztherapie mit dem Alter zu. Die Beeinträchtigung der Lungenfunktionen treten häufiger bei Nichtrauchern als bei Rauchern auf. Die Abklärung der Lungenfunktion mittels Spirometrie, DLCO und Bronchodilatationstest sollte fester Bestandteil der Routineuntersuchungen von Individuen mit Morbus Fabry sein.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

CI	Konfidenzintervall
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid
ERT	Enzyme Replacement Therapie
FEV ₁	Forciertes Expirationsvolumen der ersten Sekunde
FOS	Fabry Outcome Survey
FVC	Forcierte Vitalkapazität
Ga2	Galabiosylceramide
Gb3	Globotriaosylphosphat
GLA	α -Galactosidase A Gen
Lufu	Lungenfunktionstest
MEF	Maximaler expiratorischer Fluss
M6P	Mannose-6-Phosphat
SD	Standarddeviation
TLC	Totale Lungenkapazität

3. Einleitung

Erstmals im 19. Jahrhundert beschrieben, zählt Morbus Fabry zu den seltenen Krankheiten. Im Juni 2016 umfasste die Schweizer Fabry-Kohorte 134 Patienten, entsprechend einer Prävalenz von 1:59'700. Der männliche Anteil umfasste 39 Prozent.

Individuen mit M. Fabry exprimieren ein defektes α -Galactosidase-A-Enzym mit fehlender oder ungenügender Aktivität. Mutationen betreffen das 1290 Basenpaare lange *GLA*-Gen, lokalisiert auf dem X-Chromosom q22.1. Es kodiert für 429 Aminosäuren verteilt auf 7 Exone. Das aktive Enzym ist ein Homodimer, jedes Monomer besteht aus 398 Aminosäuren. Die Synthese des Enzyms erfolgt im endoplasmatischen Retikulum, die Glykosylierung erfolgt im Golgi-Apparat, im cis-Golgi schliesslich die Modifikation mit Mannose-6-Phosphat und die Bindung an Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren. Über das trans-Golgi erfolgt die Abgabe an das frühe endo-lysosomale Kompartiment, durch Ansäuern des Lumens trennt sich das Enzym vom M6P-Rezeptor und die anschliessende Dephosphorylierung führt zum reifen, aktiven Enzym. Unbesetzte Mannose-6-Rezeptoren gelangen anschliessend an die Zellmembran der Zellen oder zurück zum trans-Golgi [1]. Natürliches Substrat von α -Galactosidase A ist Globotriaosylceramid (Gb3) und Galabiosylceramid (Ga2) und andere Glycosphingolipide [2].

Alle männlichen Zellen sind von der Mutation gleichermassen betroffen. Weibliche Zellen sind aufgrund der zufälligen X-chromosomalen Deaktivierung im Verlauf der Embryogenese (Lyonisierung) unterschiedlich betroffen, dies führt zu einem durchschnittlich milderem Phänotyp und dem im Vergleich zu den Männern späteren Einsetzen von Symptomen.

Alle Zellen von Säugetieren enthalten Lysosomen, einzige Ausnahme bilden die Erythrozyten. Lysosomen degradieren enzymatisch eine Vielzahl an Makromolekülen. Das endo-lysosomale System ist Teil einer komplexen Verteilung innerhalb der Zelle, die über spezifische cytosolische Signalsequenzen an den Membranproteinen reguliert wird. Die Membranproteine tragen neben den lysosomalen Hydrolasen wesentlich zur Funktionalität bei, vermitteln unter anderem die Säuerung des Lumens, die Fusion zwischen lysosomalen Membranen und Autophagosomen oder Endosomen, die Endozytose von Metaboliten und Enzymen über die Zellmembran, die Abgabe und den Transport von abgebauten Substraten ans Zytosol [3]. Lysosomale Speicherkrankheiten werden durch Ansammlungen unterschiedlicher Metaboliten im lysosomalen System verschiedener Zelltypen und in Körperflüssigkeiten charakterisiert [2].

Prinzipiell kann jede menschliche Zelle die Metaboliten in Lysosomen speichern. Für Morbus Fabry ist die Akkumulation in bestimmten Zellen charakteristisch. In der Haut sind Gb3 in den

Endothelzellen und Perizyten von Blutgefässen nachweisbar [8]. Kardiologische Untersuchungen ergeben, dass Gb3 in verschiedenen Zelltypen des Herzens angehäuft werden, in Herzmuskelzellen, Herzleitungszellen, Fibroblasten der Klappen, in Endothelzellen verschiedener Gefässe und in den Muskelzellen der Gefässe [9]. Die Therapie mittels α -Galactosidase A beseitigt Gb3 aus eben diesen Zellen [10]. In der Lunge sind Gb3 in den glatten Muskelzellen und im Epithel der Atemwege sowie in glatten Muskelzellen von Blutgefässen nachweisbar [11,19,23,24,32].

Die charakteristischen Symptome für Morbus Fabry sind vielfältig. Spontane oder durch Fieber, Stress oder körperliche Anstrengung hervorgerufene Parästhesien an Hand- und Fussflächen, die nach proximal ausstrahlen, sind typisch. Angiokeratoma corporis diffusum wurde unabhängig voneinander erstmals 1898 von William Anderson und Johannes Fabry beschrieben, es sind rote makulo-papulöse Hautläsionen, typischerweise an den Genitalien, am Skrotum, am Gesäss und an den Oberschenkeln auftretend. Dyshidrosis und Anhidrosis können zu Hitzeintoleranz, Übelkeit, Benommenheit, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Kollaps und Bewusstseinsverlust führen. Auch wurde eine reduzierte Tränen- und Speichelproduktion beschrieben. Die Augen sind oft betroffen, berichtet wird über Cornea verticillata, posterioren subcapsularen Katarakt und gewundene vaskuläre Läsionen der Retina und Konjunktiva. Weiter erwähnt werden Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen und Verlust der Hörempfindung für hohe Frequenzen. Beschwerden am gastrointestinalen Trakt treten typischerweise nach Mahlzeiten auf, möglich sind auch wiederkehrende abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Durchfall und Obstipation. Obstruktive Atemwegserkrankungen sind verbreitet, auch treten Asthma bronchiale und reversible Atemwegserkrankungen auf. Atemnot, Müdigkeit und Fatigue sind auf insuffiziente Pulmonal-, Herz-Kreislauf- und Nierenfunktion zurückzuführen. Veränderungen an Nieren und des Herz-Kreislaufs sowie der intrakraniellen Gefässe sind mit einer reduzierten Lebenserwartung assoziiert. Bevor bei den Männern die Nieren versagen, können Proteinurie, Hämaturie, nephrotische Syndrom, chronisches Nierenversagen, die zur Dialyse und Transplantation zwingt, auftreten. Bei Frauen treten häufig Störungen der Nierenfunktion auf, terminales Nierenversagen ist eher selten. Am Herzen werden rechts- und linksventrikuläre Hypertrophien, vergrößerte linke Vorhöfe, Klappenfehler und Flussstörungen des Blutes beobachtet. Neurologische Ereignisse wie transiente ischämische Attacken, Hirnschlag, aber auch kognitive Einschränkungen wie Konzentrationsschwierigkeiten, Verwirrtheit, Lernschwierigkeiten, Depressionen, Kopfschmerzen sowie Demenz sind weitere mögliche klinische Varianten von Morbus Fabry [2,4].

Die klinische Diagnose Morbus Fabry ist schwierig und wird, je nach Ausprägung, oft erst spät gestellt. Neben der Klinik sind die Familienanamnese und das Familienscreening für die Diagnosestellung sehr hilfreich. Massgeblich für die frühe Erkennung dieser X-chromosomal vererbten Krankheit ist die Sensibilisierung der Ärzteschaft auf typische klinische Krankheitsbilder. Aufgrund des Verlaufs erfolgt die Diagnose am häufigsten durch Nephrologen [5].

Die Aktivität von α -Galactosidase A kann bei gleichzeitiger spezifischer Inhibition von α -Galactosidase B mittels α -N-acetylgalactosamine in den Leukozyten mithilfe des synthetischen Substrats 4-methylumbelliferyl- α -D-galactopyranoside bestimmt werden. Typisch für hemizygoten Träger ist die niedrige oder fehlende Aktivität von α -Galactosidase A in den Leukozyten. Aufgrund der Lyonisierung im Verlauf der Embryogenese ist die Sequenzierung des *GLA*-Genes bei heterozygoten Trägerinnen die einzige zuverlässige Möglichkeit zur Diagnosestellung [2], da aufgrund der X-chromosomalen Deaktivierung die Aktivität von α -Galactosidase A in den Leukozyten normal sein kann, aber in den Organen niedrig oder fehlend.

Das Konzept der Enzyersatztherapie wurde vor einem halben Jahrhundert von Christian de Duve folgendermassen erläutert: «In our pathogenic speculations and in our therapeutic attempts, it may be well to keep in mind that any substance which is taken up intracellularly in an endocytic process is likely to end up within lysosomes. This obviously opens up many possibilities for interactions, including replacement therapy» [6].

Seit 2001 werden Individuen mit Morbus Fabry mittels Enzyersatz therapiert. Die Gabe des Enzyms erfolgt intravenös in vierzehntägigem Abstand. Gewonnen wird das Enzym aus einer kontinuierlichen humanen Zelllinie (Agalsidase alfa (Replagal)) respektive aus Ovarienzellen von chinesischen Hamstern (Agalsidase beta (Fabrazyme)) [7]. Seit 2016 ist neben der Enzyersatztherapie ein pharmakologisches Chaperon erhältlich, welches bei passender Mutation angewendet wird und die Faltung des Proteins unterstützt sowie den Transport zu den Lysosomen ermöglicht [26].

Die Wirkung der Enzyersatztherapie auf die Entwicklung der respiratorischen Funktion bei Individuen mit Morbus Fabry wurde bislang wenig untersucht. Bisherige Studien gehen von einer im Vergleich zur Gesamtpopulation hohen Prävalenz für obstruktive Atemwegserkrankungen sowie einer erhöhten jährlichen Abnahme von 40 ml/Jahr für FEV1 aus [11]. Die vorliegende Studie präsentiert die erhobenen Daten der Lungenfunktionsprüfungen nach Enzyersatztherapie aus den Zentren in Zürich und Lausanne.

4. Material und Methoden

4.1. Setting

Die multizentrische Studie wurde 1999 etabliert, als die Enzyersatztherapie in Entwicklung stand. Individuen mit Morbus Fabry wurden an den jährlichen Verlaufskontrollen nebst den spezifischen Untersuchungen einer Lungenfunktionsprüfung unterzogen. Durchgeführt wurde die Spirometrie an den Zentren in Zürich und Lausanne.

4.2. Patienten

Seit 2001 wurden alle Männer mit diagnostiziertem Morbus Fabry den Guidelines entsprechend mit Enzyersatz behandelt. Frauen wurden behandelt bei Proteinurie von 300mg pro Tag, bei Vorliegen von für Morbus Fabry typischen Biopsiebefunden der Nieren (Ablagerungen von Sphingolipiden in den endothelialen, glomerulären und tubulären Lysosomen [27]) und, bei für Fabry typischen Kardiopathien (linksventrikuläre Hypertrophie, Arrhythmien) cerebrovaskuläre Insulte oder transiente ischämische Attacken, Akroparästhesien und/oder gastrointestinale Symptome [12].

4.3. Definitionen

Die Baseline war die Lungenfunktionsprüfung, die vor Beginn der Therapie erhoben wurde. Für einige Individuen war die Therapie bei der ersten Lungenfunktionsprüfung bereits etabliert, sodass die erste Lungenfunktionsprüfung als Baseline festgelegt wurde. Die Patientencharakteristika der Baseline wurden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Endline war die letzte im Verlauf der Beobachtungszeit erhobene Lungenfunktionsprüfung. Die Patientencharakteristika der Endline wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Primärer Endpunkt war die Differenz zwischen Baseline und Endline für FEV_1 , $FEV_1:FVC$ und DLCO. Ausgewertet wurde der Z-Score. Die positiven Differenzen für FEV_1 , $FEV_1:FVC$ und DLCO wurden getrennt nach Geschlecht in Tabelle 3 zusammengefasst. Untersucht wurden der Z-Score und die absoluten Werte. Die absoluten Werte für FEV_1 in Liter, für $FEV_1:FVC$ in Prozent und DLCO in mmol/min/kPa, wurden auf Signifikanz überprüft. Positive Werte bedeuteten eine Zunahme, negative Werte bedeuteten eine Abnahme.

Die jährliche Änderung von FEV_1 und der lineare Zusammenhang zwischen dem Alter und den Z-Scores von FEV_1 , $FEV_1:FVC$ und $DLCO$ wurden anhand der Werte aller erhobenen Lungenfunktionsprüfungen im Verlauf der Enzyersatztherapie untersucht. Negative Werte bedeuteten eine Abnahme.

Die klinische Interpretation [13] erfolgte anhand der Lungenvolumina FVC und des Verhältnisses aus FEV_1 und FVC, TLC und $DLCO$. Z-Score Werte unterhalb -1.64 für FVC, $FEV_1:FVC$ und $DLCO$ wurden als pathologisch gewertet. TLC wurde als Prozentanteil vom Referenzwert ausgedrückt, wobei Werte unter 80% als pathologisch angesehen wurden [14,15].

4.4. Spirometrie

Die Durchführung der Untersuchung erfolgte nach Ablaufschema gemäss Richtlinien der American Thoracic Society / European Respiratory Society [16].

Mittels Spirometrie werden die mobilisierbaren Lungenvolumina erfasst, also jene Volumina, die maximal ein- und ausgeatmet werden können. Das Volumen, das nach maximaler Ausatmung im Thorax verbleibt, wird als Residualvolumen bezeichnet, und kann nur mittels Bodyplethysmographie oder mittels Heliumverdünnungsmethode bestimmt werden, wobei die Heliumverdünnungsmethode nur das funktionelle Residualvolumen berücksichtigt [15].

Das forcierte Expirationsvolumen der ersten Sekunde (FEV_1) entspricht dem Volumen, das nach maximaler Einatmung innerhalb der ersten Sekunde unter grösstmöglichem Einsatz der Atemmuskeln ausgeatmet werden kann. Gesunde Individuen sind in der Lage, innerhalb einer Sekunde mindestens 70 Prozent der Vitalkapazität abzuatmen. FEV_1 eignet sich hervorragend zur Beurteilung von Operationsrisiken und von Krankheitsverläufen der Atemwege [15].

Obstruktive Atemwegserkrankungen wurden mittels Spirometrie festgestellt, die Beurteilung erfolgte über das Verhältnis von FEV_1 zur Vitalkapazität. Die Vitalkapazität ist das willkürlich mobilisierbare Volumen und wird inspiratorisch oder expiratorisch bestimmt. In der vorliegenden Studie wurde die obstruktive Atemwegserkrankung anhand der forcierten Vitalkapazität (FVC) beurteilt. Die FVC entspricht dem Volumen, das nach maximaler Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann [15].

Mittels Bronchospasmo lysetest wurde die Atemflussobstruktion auf Reversibilität geprüft. Eine signifikante Reversibilität wurde durch eine Zunahme von FEV_1 um 12% des Ausgangswertes und eine Zunahme von über 200 ml festgelegt.

Der Diffusionsfaktor für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) ist ein Mass für die Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid über die Luft-Blut-Schranke im ventilierten Alveolarraum, die Einheit des DLCO ist ml/min/kPa oder auch mmol/min/kPa [15].

Die totale Lungenkapazität (TLC) entspricht dem Lungenvolumen nach maximaler Inspiration, sie wird mittels Bodyplethysmographie gemessen [15]. Die Messung der TLC ermöglicht Rückschlüsse auf restriktive Lungenerkrankungen und Emphysem.

Die Lungenvolumina sind abhängig von Geschlecht, Körpergrösse und Alter. Z-Scores und Messwerte in Prozent des Referenzwertes ermöglichen den Vergleich zwischen den Individuen [14,15].

4.5. Statistik

Die Daten der beiden Zentren in Zürich und Lausanne wurden in einer Datenbank zusammengeführt und als eine Stichprobe mittels deskriptiver Statistik bei Baseline und bei Endline analysiert. Die Berechnung des Z-Scores erfolgte anhand der Richtwerte der Global Lung Function Initiative (2012) [17].

Die Analyse der Verteilung erfolgte anhand des Anderson-Darling-Tests, die Analyse der Varianzen mittels des Levene-Tests. Unterschiede in den zentralen Tendenzen von Männern und Frauen bei der Baseline und bei der Endline wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests oder des ungepaarten t-Tests untersucht. Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen der Baseline und dem Outcome wurden mittels des Wilcoxon-Tests oder des gepaarten t-Tests untersucht. Bei Vorliegen von signifikanten Ergebnissen in der Analyse der Verteilung oder in der Analyse der Varianzen wurde auf nichtparametrische Tests zurückgegriffen (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test). Mittels Pearson-Korrelation wurde die Korrelation von Lungenvolumina und dem Alter untersucht und anhand des zweiseitigen t-Tests auf Signifikanz untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 Prozent festgelegt ($\alpha=0.05$). Die Datenanalyse erfolgte mittels des statistischen Programms Matlab R2017b.

4.6. Ethik

Das Projekt wurde zugelassen durch die Kantonale Ethikkommission Zürich, Aktenzeichen: KEK-ZH-Nr. 2012-0115

5. Resultate

5.1. Patientencharakteristika Baseline

Die Tabelle 1 fasst die Charakteristika der Patientengruppen und die Baseline der Lungenfunktionsprüfungsergebnisse zusammen. In der quantitativen Analyse wurden 68 Patienten berücksichtigt, 37 Männer (54%) und 31 Frauen (46%), ihr Durchschnittsalter lag bei 39.6 Jahren (± 14.1 Jahre). Der Z-Score für FEV₁ lag für die Männer unterhalb der 5. Perzentile. Signifikante Unterschiede zwischen den Männern und den Frauen zeigten sich für FEV₁ ($p=0.03$) und für die Diffusionskapazität ($p=0.02$).

Die Abnahme von FEV₁ korrelierte in beiden Geschlechtern signifikant mit dem Alter (Männer: $p=0.0268$, Frauen: $p=0.0024$). Dies entspricht einer jährlichen Abnahme von 20.2 ml (95% CI -2.5, -38.1) für Männer respektive von 20.6 ml (95% CI -7.9, -33.3) für Frauen.

Der Z-Score von FEV₁:FVC von 13 männlichen (35%) respektive 5 (6%) weiblichen Individuen lag unter -1.64, Werte unterhalb -1.64 sind charakteristisch für obstruktive Ventilationsstörungen. Es zeigte sich, dass nur die negative Korrelation des Z-Scores von FEV₁:FVC ($p=0.031$) und dem Alter in den männlichen Individuen signifikant war.

Bei 8 Individuen (6 Männer (17%) und 2 Frauen (7%)) lag der Z-Score der Diffusionskapazität unterhalb von -1.64.

Von 44 Patienten waren bei der Baseline und bei der Endline FEV₁, FVC, deren Verhältnis, sowie TLC verfügbar. 20 Individuen (45%) wiesen eine respiratorische Funktion innerhalb der Norm auf. 2 Individuen (5%) hatten eine normwertige Lungenfunktion, aber eine verminderte Diffusionskapazität. 2 Individuen (5%) hatten ein restriktives Atemwegsmuster.

Tabelle 1. Vergleich der Patientencharakteristika bei Baseline. ¹Männer: n=36; Frauen: n=30.

	Männer	Frauen	p-Wert
Individuen n	37	31	
Mittleres Alter (Jahre) \pm SD	38.0 \pm 14.3	41.2 \pm 14.1	
Mittlere Grösse (cm) \pm SD	172.2 \pm 9.3	162.2 \pm 5.6	
Mittleres Gewicht (kg) \pm SD	66.4 \pm 13.3	61.7 \pm 11.4	
FEV ₁ (Z-Score) \pm SD	-1.81 \pm 1.08	-1.20 \pm 1.20	0.03
FVC (Z-Score) \pm SD	-1.13 \pm 0.75	-0.75 \pm 1.06	0.11
FEV ₁ /FVC (Z-Score) \pm SD	-1.35 \pm 1.30	-0.81 \pm 1.10	0.07
DLCO ¹ (Z-Score) \pm SD	-0.56 \pm 1.42	0.2 \pm 0.99	0.02

20 Individuen (45%) wiesen ein obstruktives Atemmuster auf, wobei 2 Individuen mit normalem Tiffeneau-Index und FVC kleiner als normal nur mittels TLC identifiziert werden konnten.

5.1. Outcome Lungenvolumina

Schema 1 zeigt das Studien-Flow-chart. Klinische Angaben waren für 134 Individuen vorhanden, 52 Individuen (39%) waren männlich. Mittels Enzyersatz wurden bisher 93 Individuen (69%) behandelt, 50 (37%) Individuen waren männlich. 25 Individuen (19%) konnten für die Evaluation nicht berücksichtigt werden, aufgrund fehlender Lungenfunktionsprüfung oder weil die Therapie unterbrochen wurde. Für 41 Individuen (31%, (95% Frauen)) wurde bis dato keine Enzyersatztherapie etabliert.

93 (69%) von 134 Individuen wurden seit 2001 mittels Enzyersatz therapiert, wobei 68 Individuen (72%) mindestens zwei valide Lungenfunktionstests vorweisen können und während der Beobachtungszeit ohne Unterbruch mittels Enzyersatz therapiert wurden. Ihr Durchschnittsalter lag bei 46.6 Jahren (+/- 14.6 Jahre). Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 87.9 Monate (+/- 47.9 Monate), die kürzeste Beobachtungszeit umfasste 5 Monate und die längste 176 Monate. 29 Individuen (42%) berichteten im Verlauf der Beobachtungszeit über Dyspnoe (16 Männer (43%) und 13 Frauen (42%)).

Schema 1. Studien Flow-chart.

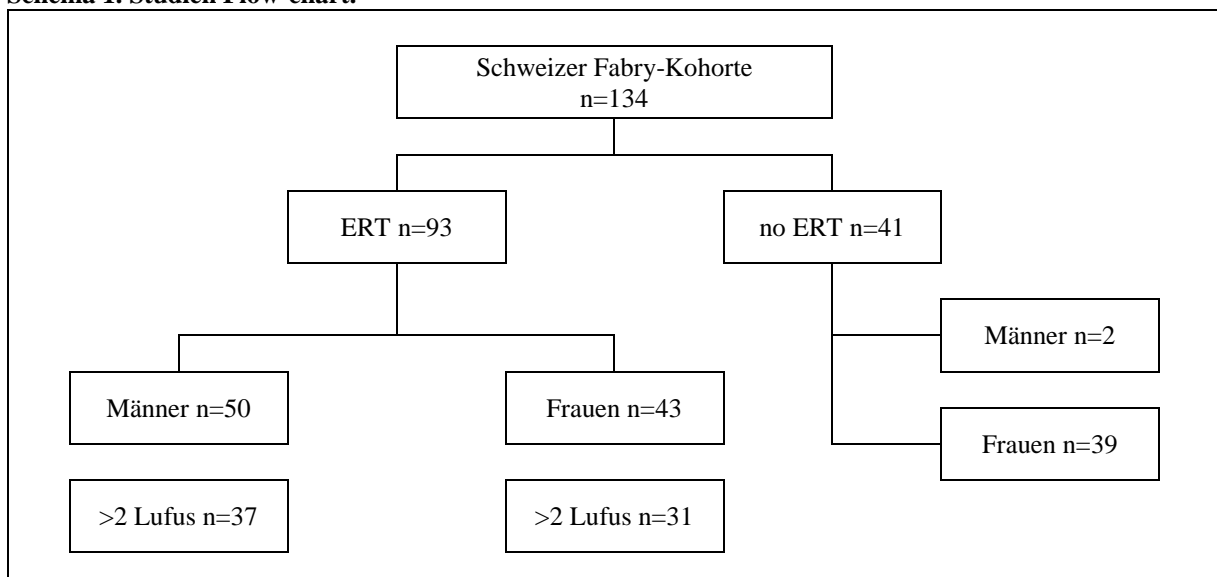


Tabelle 2. Vergleich der Patientencharakteristika bei Endline. ¹verbundene Stichproben. ²unabhängige Stichproben. ³Männer: n=36; Frauen: n=30.

	Männer	p-Wert ¹	Frauen	p-Wert ¹	p-Wert ²
Individuen n	37		31		
Mittleres Alter (Jahre) +/-SD	46.5 +/- 13.9		47.2 +/- 15.5		
Beobachtungszeit (Jahre) +/-SD	101.7 +/- 47.2		71.5 +/- 44.2		
Mittlere Grösse (cm) +/-SD	172.3 +/- 9.1		162.0 +/- 5.7		
Mittleres Gewicht (kg) +/-SD	67.9 +/- 12.1		62.9 +/- 11.0		
FEV ₁ (Z-Score) +/-SD	-2.00 +/- 1.17	0.148	-1.44 +/- 1.18	0.231	0.052
FVC (Z-Score) +/-SD	-1.22 +/- 1.05	0.423	-0.86 +/- 1.09	0.448	0.171
FEV ₁ :FVC (Z-Score) +/-SD	-1.65 +/- 1.17	0.049	-1.11 +/- 0.83	0.099	0.035
DLCO ³ (Z-Score) +/-SD	-0.58 +/- 1.41	0.932	-0.13 +/- 1.23	0.115	0.170

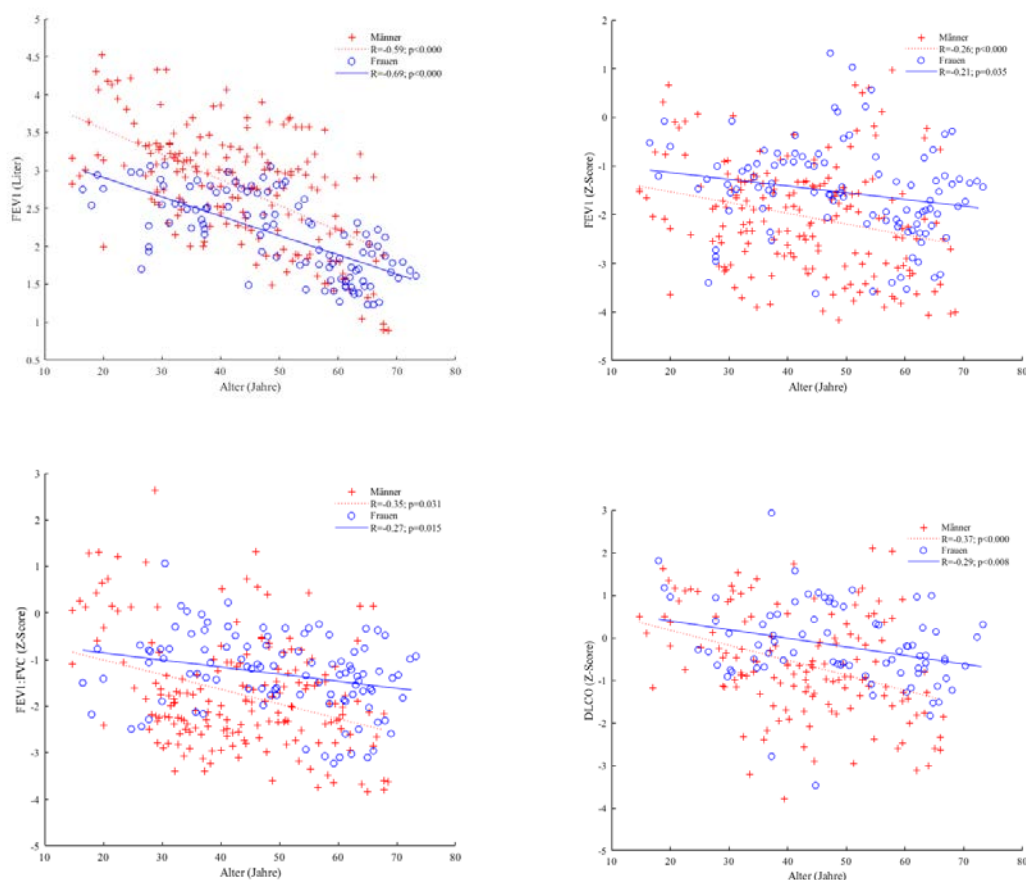
Die Tabelle 2 zeigt die Endline-Charakteristika der Individuen getrennt nach Geschlecht. Im Verlauf der Enzyersatztherapie nahmen alle Lungenvolumina für beide Geschlechter ab. Es zeigt sich, dass nur die Abnahme des Z-Scores von FEV₁:FVC in der männlichen Population statistisch signifikant ist (p=0.49). Signifikante Unterschiede des Z-Scores zwischen Männern und Frauen fanden sich für FEV₁:FVC (p=0.035) und grenzwertig signifikant für FEV₁ (p=0.052). Signifikante Unterschiede in den Lungenvolumina und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid zwischen Rauchern und Nichtrauchern, getrennt nach Geschlecht, konnten nicht beobachtet werden.

Die Figuren 1 bis 4 zeigen getrennt nach Geschlecht die signifikanten negativen Korrelationen zwischen dem Lungenvolumina FEV₁, den Z-Scores für FEV₁, FEV₁:FVC sowie der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und dem Alter. Die negative Korrelation zwischen DLCO und dem Alter ist für weibliche Individuen nicht signifikant.

Die jährliche Abnahme von FEV₁ liegt für Männer bei 33.5 ml pro Jahr (95% CI -26.9 ml, -40.1 ml) respektive bei 25.5 ml pro Jahr (95% CI -20.3 ml, -30.6 ml) für Frauen. Der Z-Score für FEV₁ lag für 21 Männer (56%) und 12 Frauen (39%) unterhalb -1.64.

Der Z-Score für FEV₁:FVC lag für 20 Männer (29%) respektive 7 Frauen (10%) unterhalb -1.64. Nach Gabe von b2-Agonisten erhöhte sich FEV₁ bei 8 Individuen (30%) um über 12% des Ausgangswertes und um über 0.2 l. Bei 9 Individuen (33%) war die Atemwegsobstruktion nicht reversibel. Von 10 Individuen (37%) waren keine entsprechenden Daten vorhanden.

Figuren 1 bis 4. Verteilung der Lungenfunktionsergebnisse von FEV₁ (in Litern & als Z-Score), FEV₁:FVC (als Z-Score) und DLCO (als Z-Score) im Verlauf der Beobachtungszeit und getrennt nach Geschlecht.



Der Z-Score der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid lag für 10 Individuen (15%) unterhalb der 5. Perzentile, das waren 8 Männer im Alter von 58.4 Jahren (± 9.7 Jahren) mit Z-Score-Werten von -2.5 (± 0.6) sowie 2 Frauen im Alter von 35.5 Jahren (± 5.3 Jahren) mit Z-Score-Werten von -3.12 (± 0.5).

5.1.1. Evidenzen über den Nutzen der Enzyersatztherapie

Die Tabelle 3 dokumentiert für einige Individuen, getrennt nach Geschlecht, den Nutzen der Enzyersatztherapie für die Lungenvolumina und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid. Die Tabelle 3 beschreibt diejenigen Individuen, die mit Enzyersatztherapie bei der Endline einen höheren Z-Score oder einen höheren absoluten Wert erzielen konnten.

Eine Zunahme des Z-Scores für FEV₁ konnte in 12 männlichen Individuen (32%) respektive in 16 weiblichen Individuen (51%) beobachtet werden, bei einem Mann (3%) war die Differenz des Z-Scores negativ, die absolute Differenz positiv. Die absolute Zunahme in Liter war für beide Geschlechter nicht signifikant.

Tabelle 3. Positive Differenz zwischen der Baseline und der Endline des Z-Scores oder der absoluten Werte für FEV₁, FEV₁:FVC und DLCO, getrennt nach Geschlecht. ¹ Liter. ² %. ³ mmol/min/kPa.

Männer							
	FEV ₁	P-Wert	FEV ₁ :FVC	P-Wert	DLCO	P-Wert	
Individuen n	13		11		21		
Mittleres Alter (Jahre) +/-SD	46.7 +/- 19.3		50.9 +/- 18.2		45.8 +/- 15.3		
Beobachtungszeit (Jahre) +/-SD	85.4 +/- 55.7		79 +/- 62.2		99.6 +/- 46.3		
Mittlere Grösse (cm) +/-SD	170.2 +/- 13.8		173.2 +/- 8.6		170.6 +/- 10.9		
Mittleres Gewicht (kg) +/-SD	63.2 +/- 13.7		65.3 +/- 11.2		66.1 +/- 12.8		
Z-Score +/-SD	-1.52 +/- 1.39		-1.53 +/- 1.47		-0.11 +/- 1.36		
Differenz Z-Score +/-SD	0.43 +/- 0.90		0.73 +/- 0.67		0.72 +/- 0.90		
Absolute Differenz +/-SD	0.31 ¹ +/- 0.59	0.083	5.18 ² +/- 5.96	0.006	0.77 ³ +/- 1.28		0.012
Frauen							
	FEV ₁	P-Wert	FEV ₁ :FVC	P-Wert	DLCO	P-Wert	
Individuen n	16		13		10		
Mittleres Alter (Jahre) +/-SD	45.6 +/- 15.3		50.9 +/- 15.2		51.5 +/- 10.5		
Beobachtungszeit (Jahre) +/-SD	63.0 +/- 43.6		68.3 +/- 48.4		76.0 +/- 48.6		
Mittlere Grösse (cm) +/-SD	161.1 +/- 5.5		161.1 +/- 6.1		161.5 +/- 6.5		
Mittleres Gewicht (kg) +/-SD	64.7 +/- 11.5		68.2 +/- 9.7		63.5 +/- 13.1		
Z-Score +/-SD	-1.35 +/- 1.22		-0.94 +/- 0.79		0.54 +/- 1.11		
Differenz Z-Score +/-SD	0.29 +/- 0.28		0.34 +/- 0.28		0.77 +/- 0.69		
Absolute Differenz +/-SD	-0.04 ¹ +/- 0.15	0.795	3.08 ² +/- 7.17	0.051	0.71 ³ +/- 0.97		0.002

Eine Zunahme des Z-Scores für FEV₁:FVC konnte im Verlauf der Enzyersatztherapie bei 11 Männern (30%) und bei 13 Frauen (42%) beobachtet werden. Das jüngste Individuum ist 14.7 Jahre und das älteste 72.2 Jahre alt, wobei 17 Individuen (70%) über 48 Jahre alt sind. Die entsprechende absolute Zunahme von FEV₁:FVC ist für Männer (p=0.001) und Frauen (p=0.051) grenzwertig signifikant.

Bei 21 Männer (57%) und bei 10 Frauen (32%) verbesserte sich der Z-Score von DLCO im Verlauf der Enzyersatztherapie. Bei einem Mann (3%) war die Änderung des Z-Scores negativ, die absolute Differenz positiv. Die absolute Zunahme von DLCO ist signifikant für Männer (p=0.012) und für Frauen (p=0.002).

5.1.2. Klinische Interpretation der Lungenvolumina

Schema 2 zeigt die klinische Interpretation der Lungenfunktion. Von 44 Patienten waren bei der Baseline und bei der Endline FEV₁, FVC, das Verhältnis FEV₁:FVC und TLC verfügbar,

PROVISORISCH

davon sind 27 Individuen Männer (61%) und 17 Individuen sind Frauen (38%). Das Durchschnittsalter lag bei 43.3 Jahren (\pm 13.67 Jahren). Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 72.9 Monate (\pm 45.3 Monate), wobei 12 Monate die kürzeste und 176 Monate die längste Beobachtungszeit darstellte.

Von 44 Individuen hatten 16 Individuen (36%) bei der Endline eine der Norm entsprechende Lungenfunktion, davon waren 8 Raucher oder ehemalige Raucher und 8 Nichtraucher. 3 Individuen (7%) hatten eine normwertige Lungenfunktion und eine verminderte Diffusionskapazität, von ihnen waren 2 Nichtraucher und 1 Raucher.

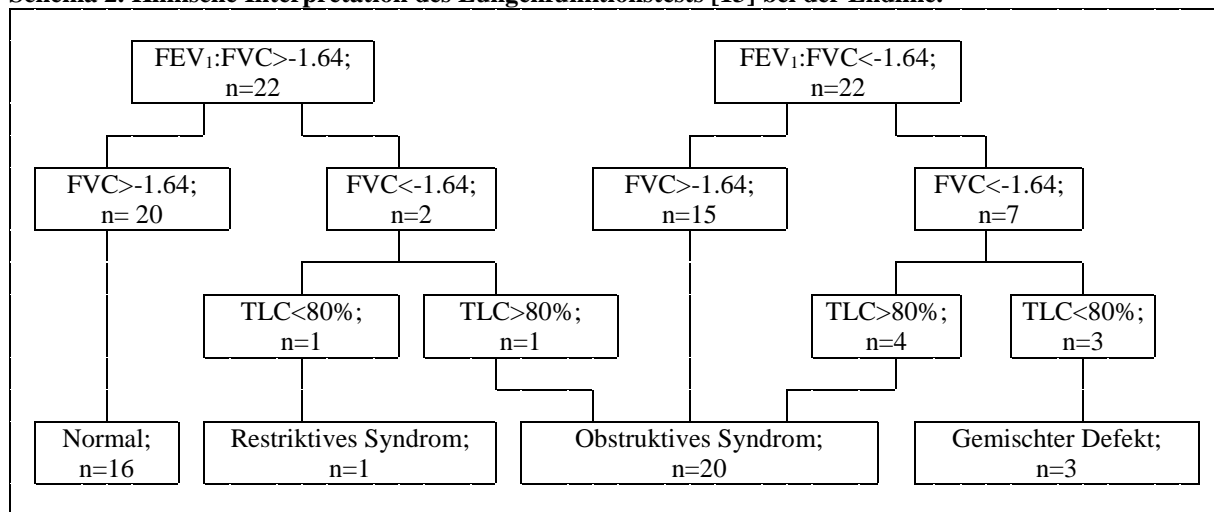
Im Verlauf der Beobachtungszeit normalisierten sich bei 2 Individuen (4%) die Lungenfunktionen, eine wies zum Zeitpunkt der Baseline ein obstruktives Atemmuster auf, das andere hatte eine verminderte Diffusionskapazität. Beide sind weiblich, 63.0 Jahre und 39.2 Jahre alt, bei der ersten Frau erhöhten sich das FEV₁ innerhalb von 2.5 Jahren um 100ml und das FVC um 120 ml, bei der zweiten, verbesserte sich die Diffusionskapazität innerhalb von 5.7 Jahren von -1.64 auf -0.52.

Bei 6 (14%) von 20 Individuen mit normaler Lungenfunktion bei der Baseline, verschlechterte sich die Lungenfunktion weiter und entsprach bei der Endline einer obstruktiven Atemwegserkrankung. 5 Individuen waren männlich, ihr Durchschnittsalter lag bei 41.4 Jahren (\pm 7.4 Jahre), und sie waren seit 79.8 Monaten (\pm 64.7 Monate) in Behandlung, ein Individuum ist weiblich, 49.2 Jahre alt, Nichtraucherin und seit 139 Monaten in Behandlung.

Bei 24 Individuen (54%) lagen Werte vor, die für eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion sprechen können. Bei 4 Individuen (9%) entsprach der Lungenfunktionstest dem einer restriktiven Lungenfunktion, alle waren Nichtraucher. 23 Individuen (52%), von Ihnen sind 19 Männer (82%) und 4 sind Frauen (18%), hatten ein obstruktives Atemmuster, bei 3 Individuen (7%) fand sich ein gemischtes restriktives/obstruktives Atemmuster vor. 5 Individuen (22%) waren Raucher oder ehemalige Raucher und 18 Individuen (78%) waren Nichtraucher (OR=0.2778), ein signifikanter Altersunterschied ($p=0.703$) zwischen Rauchern und Nichtrauchern konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

Bei einem Individuum mit normalem Tiffeneau-Index und FVC kleiner als normal konnte die obstruktive Atemwegserkrankung nur mittels TLC identifiziert werden.

Schema 2. Klinische Interpretation des Lungenfunktionstests [13] bei der Endline.



6. Diskussion

6.1. Wichtigste Resultate

Im Verlauf der Beobachtungszeit nahmen die Z-Scores der Lungenvolumina und der Z-Score der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid bei beiden Geschlechtern ab. Nur die Abnahme des Z-Scores von FEV₁:FVC in männlichen Individuen war signifikant. Männer waren erwartungsgemäss schwerer betroffen als Frauen, unterschieden sich allerdings nur für den Z-Score von FEV₁:FVC signifikant und grenzwertig signifikant für den Z-Score von FEV₁. Die Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion war scheinbar häufiger bei Nichtraucher als bei Raucher.

Bei männlichen Individuen korrelierte die Abnahme des Z-Scores von FEV₁, FEV₁:FVC und DLCO signifikant mit dem Alter. Bei weiblichen Individuen korrelierte die Abnahme des Z-Score von FEV₁ und des Z-Scores von FEV₁:FVC signifikant mit dem Alter. Die jährliche Abnahme von FEV₁ war im Beobachtungszeitraum für beide Geschlechter höher als zum Zeitpunkt der Baseline.

Im Verlauf der Beobachtungszeit nahm die Prävalenz für Atemwegsobstruktionen weiter zu, jeder Zweite war bei der Endline betroffen, jeder Zehnte hatte bei der Endline Lungenfunktionswerte, die einer verminderten Diffusionskapazität oder einer Lungenrestriktion entsprach. Ein Drittel wies bei der Endline eine Lungenfunktion auf, die den Normwerten entsprach.

Evidenzen über den Nutzen der Enzyersatztherapie konnten bei einigen Individuen beobachtet werden. Eine signifikante Zunahme konnte für FEV₁:FVC und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid beobachtet werden.

6.2. Vergleich mit anderen Publikationen

Die Lungenbeteiligung bei Individuen mit Morbus Fabry wurde bereits in früheren Studien beschrieben. Brown et al. [19] veröffentlichte 1997 eine der umfangreichsten Studie zu diesem Thema. In dieser hatten 36 Prozent Atemwegsobstruktionen, von diesen ausgehend sprachen 62,5 Prozent auf den Bronchodilatationstest an, es fehlten jedoch radiographische Hinweise für ein Emphysem, und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid lag bei allen im normalen Bereich.

2006 berichteten Aubert und Barbey [11] aus einer FOS-Analyse von 67 Patienten, in der die Prävalenz für Atemwegobstruktion bei 34 Prozent lag, und von einer für Männer beschleunigten Abnahme von 40 ml pro Jahr für FEV₁, sowie aus der Studie von Barbey et al. [18] aus dem

Jahr 2005 von der im Vergleich zur Normalbevölkerung hohen Prävalenz (27%) für Atemwegsobstruktion in der Schweizer Fabry Kohorte.

Svensson et al. beschrieben in Ihrer 2015 erschienenen Literatursuche verschiedene Aspekte der Lungenbeteiligung bei Individuen mit Morbus Fabry. Die Lungen betreffende Symptome wie Dyspnoe, Niesen und trockener Husten wurden häufig der Herzbeteiligung zugeschrieben. Lungenfunktionsprüfungen zeigten primär obstruktive, aber auch restriktive Atemwegserkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen inhalativem Tabakkonsum und der Schwere der obstruktiven Atemwegserkrankungen konnte nicht festgestellt werden [29].

Kontrollierte randomisierte Studien über den Effekt der Enzyersatztherapie auf die Lungenfunktion liegen keine vor.

6.3. Stärken und Schwächen der Studie

Die Stärken der vorliegenden Studie sind die grosse Anzahl Individuen, die miteingeschlossen wurden und der lange Beobachtungszeitraum.

Einige Schwächen verdienen Berücksichtigung. Einerseits wird die obstruktive Atemwegserkrankung vermutlich überschätzt, da nicht alle Individuen mittels Bodyplethysmographie untersucht wurden. Des Weiteren ist die Enzyersatztherapie für einige Individuen bei der Baseline bereits etabliert, womit ein potenzieller Benefit verpasst werden könnte.

Zytologische Untersuchungen des Sputums und Lungenbiopsien wurden nicht durchgeführt. Strukturveränderungen am Lungenparenchym können daher nicht nachvollzogen werden.

Der langsame Krankheitsverlauf führt dazu, dass Patienten erst in die Studie miteinbezogen werden, wenn die Krankheit bereits weit fortgeschritten ist, was wiederum den Nachweis des Nutzens erschwert, weil die Schäden am Gewebe weiter fortschreiten, obwohl ihre Ursache behoben worden ist [20].

6.4. Bedeutung der Studie

Die vorliegende Studie erfasst die Entwicklung der Lungenfunktion im Verlauf der Enzyersatztherapie in der Gesamtpopulation getrennt nach Geschlecht und bei allen Individuen einzeln. In den Lungenfunktionsprüfungen wurden neben restriktiven Atemwegsmuster und Diffusionsstörungen für Kohlenmonoxid mehrheitlich obstruktive Atemwegsmuster beobachtet.

Herz- und Niereninsuffizienz sowie Nebenwirkungen von β -Blockern und ACE-Hemmern mögen zur Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion beitragen, erklären diese aber nicht vollständig [28].

Es ist allgemein bekannt, dass Rauchen zur Entwicklung von Lungenerkrankungen beiträgt. Bei Individuen mit Morbus Fabry treten Beeinträchtigungen der Lungenfunktion offenbar häufiger bei Nichtraucher als bei Raucher auf, Raucher mit Atemwegsobstruktion sind nicht signifikant jünger als Nichtraucher, und es finden sich auch keine signifikanten Unterschiede der Lungenvolumina und der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid [29].

Männer sind erwartungsgemäss stärker betroffen als Frauen. Im Vergleich zu anderen Studien [11] ist die jährliche Abnahme von FEV₁ in der männlichen Population dennoch milder als angenommen. Im Verlauf der Beobachtungszeit reduzierten sich getrennt nach Geschlecht alle Lungenvolumina, wobei in den männlichen Individuen nur FEV₁:FVC signifikant abnahm. Zwischen den Geschlechtern fand sich nur für FEV₁:FVC ein signifikanter Unterschied, was den Schluss nahelegt, dass Frauen, wenngleich durchschnittlich weniger stark betroffen als Männer, im Verlauf der Erkrankung trotz zufälliger X-chromosomaler Deaktivierung, eine Verminderung der Lungenfunktion entwickeln können.

In der vorliegenden Studie wurden reversible und fixierte Atemwegsobstruktionen beobachtet, erstere sind typisch für Asthma bronchiale, letztere für chronische Bronchitis. Für beide Formen der obstruktiven Atemwegserkrankungen sind entzündliche Veränderungen charakteristisch, bei Asthma bronchiale sind die Bronchien betroffen, bei chronischer Bronchitis die Bereiche der kleinen Atemwege. Es sind spezifische entzündliche Prozesse in der Lunge, die, hervorgerufen durch strukturelle Anomalien in den Bronchien und den kleinen Atemwegen, im Verdacht stehen, die relevanten Atemflussbehinderungen auszulösen. Der genaue Pathomechanismus ist bis heute noch nicht geklärt [22].

Wang [22] vermutete die Auslöser für obstruktive Atemwegserkrankungen in strukturellen Anomalien, hervorgerufen durch Ansammlung von Glycosphingolipiden und Hyperplasie der glatten Muskelzellen, und des Epithels der Atemwege und die fehlende elastische Retraktionsfähigkeit des Gewebes. Rosenberg et al. [23] zeigten mittels Bronchoskopie, dass Zellen des respiratorischen Epithels Einschlusskörperchen vorweisen, die Glycosphingolipiden enthalten.

Kim et al beschrieben 2007 [24] in einem Case Report die Lungenbeteiligung anhand von CT-Aufnahmen. Nach Etablierung der Enzyersatztherapie konnte eine deutliche Verbesserung der «ground glass opacities» beobachtet werden, einhergehend mit einer deutlichen Erhöhung

der Diffusionskapazität. Folglich vermutet die Studie die Ansammlung von Glycosphingolipiden im Interstitium der Lunge, wobei auf den CT-Aufnahmen Lufteinschlüsse persistierten, vermutlich bedingt durch die fixierte Einengung der kleinen Luftleitungswege oder aufgrund Fibrose, welche möglicherweise irreversibel ist.

Die Wirksamkeit der Enzyersatztherapie auf verschiedene Organsysteme wurde in vielen Studien gezeigt [30-31]. Berichtet wird von verbesserter Herzleistung und der Beseitigung von Gb3-Ablagerungen in den Endothelzellen der Koronararterien, die zu einer Verbesserung von Symptomen wie Dyspnoe und Fatigue führen [32]. Bierer et al. berichteten 2006 von einer erhöhten Leistungstoleranz bei Individuen, die mit Enzyersatz behandelt worden waren [31]. Trotz dieser Beobachtungen nahm die Lungenfunktion in der vorliegenden Studie bei über der Hälfte der Individuen ab, obwohl die Ursache der Erkrankung behoben wurde. Einerseits kann die Enzyersatztherapie die bestehenden Schäden am Gewebe nicht beseitigen [24], andererseits schreiten die pathologischen Prozesse voran, obwohl die Ursachen für die Gb3-Ablagerungen beseitigt wurden [20-24].

Eine auf Evidenzen basierende Empfehlung zur Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen beschränkt sich auf symptomatische Patienten. Mittel der Wahl sind langwirksame Bronchodilatoren sowie Anticholinergika, allenfalls eine Therapie mit Kortikoiden für Patienten mit Asthma bronchiale [13].

Morbus Fabry ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, ihre Ausprägung reicht vom klassischen «early-onset» bis zum nicht klassischen «later-onset» Phänotyp. Der Einfluss der Enzyersatztherapie ist abhängig von patienten- respektive krankheitsspezifischen Faktoren, sowie vom Zeitpunkt der Etablierung. Ziel der Therapie sind der Aufschub respektive das Verzögern der Krankheit, sowie die Behandlung von organspezifischen Schäden [25].

Einige Individuen zeigten im Verlauf der Beobachtungszeit eine signifikant verbesserte Lungenfunktion für FEV₁:FVC und für die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid. Meines Wissens ist es dies die erste Studie, die den Effekt der Enzyersatztherapie auf die Lungenfunktion, im Sinne einer absoluten Erhöhung der Lungenfunktion, belegt. Franzen et al. [21] führten den Benefit in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie auf die frühe Etablierung der Therapie mit Enzyersatz, sowie auf die atypischen Verläufe der Krankheit zurück, die aufgrund residualer Enzymaktivität verzögert sind, mit Einsetzen der Symptome im fortgeschrittenen Erwachse-

nenalter. Es sind weitere Studien mit grösseren Fallzahlen nötig, die den Zusammenhang zwischen dem Effekt der Enzyersatztherapie auf die Lungenfunktion, dem Fabry-Typ und dem Alter bei der Initiation der Enzyersatztherapie untersuchen.

6.5. Schlussfolgerung

Die Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion ist bei Patienten mit Morbus Fabry häufig und nimmt mit dem Alter zu. Die Abklärung der Lungenfunktion mittels Spirometrie, Diffusionskapazität und Bronchodilatationstest sollte fester Bestandteil der Routineuntersuchungen von Individuen mit Morbus Fabry sein.

Zur Klärung und zum Verständnis der Mechanismen, die zur pulmonalen Beteiligung bei Morbus Fabry führen, sind weitere Studien erforderlich. Untersuchungen von Sputum, Lungenbiopsien sowie Auswertungen von Aufnahmen hochauflösender Computertomographie sind nötig. Da Morbus Fabry eine Vielzahl an Organen involviert, werden wahrscheinlich Prozesse ausgelöst, die grundsätzlich nur interdisziplinär verstanden und erklärt werden können [20].

7. Literaturverzeichnis

1. Bekri S. Importance of glycosylation in enzyme replacement therapy. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 45-50
2. Winchester B, Young E. Biochemical and genetic diagnosis of Fabry disease. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 169-181
3. Saftig P. Physiology of the lysosome. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 21-31
4. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 183-188
5. Sunder-Plassmann, Födinger M. Diagnosis of Fabry disease: the role of screening and case-finding studies. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 163-168
6. Neufeld EF. Enzyme replacement therapy – a brief history. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 93-99
7. Schiffmann R, O Brady R. Development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 345-355
8. Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestation of Fabry disease : characteristics and response to enzyme replacement therapy. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 233-168
9. Linhardt A. The heart in Fabry disease. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd. 2006. p. 189-201
10. Eng. CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. N Engl J Med [Internet]. 2001 Jul [cited 2018 Sep 01] ; 345(1) : [about 8pp.]. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11439963>

11. Aubert JD, Barbey F. Pulmonary involvement in Fabry disease. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis TM Ltd. 2006. p. 263-270.
12. Franzen DP, Nowak A, Haile SR, Mottet D, Bonani M, Dormond D, et al. Long-term follow-up of pulmonary function in Fabry disease: a bi-center observational study. PLoS One 2017 [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Sep 01]; 12(7) : [about 15pp.]. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0180437
13. Furger Ph, Suter TM. Pneumologie. In: Furger P, Suter TM, editors. SURFmed^C – Guidelines Medizin. Neuhausen am Rheinfall: Editions D&F GmbH; 2016. p. 269-358.
14. AWMFonline [Internet]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; 2015. Spirometrie ; 2015 May 06 [cited 2018 Sep 01] ; [about pp.34]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-017.html>
15. Haber P. Messgrößen der Ventilation. In: Haber P, editor. Lungenfunktion und Spiroergometrie – Interpretation und Befundstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse. Wien: Springer-Verlag; 3. Auflage; 2013. p. 9-64
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J [Internet]. 2005 Aug [cited 2018 Sep 01];26(2):319–38. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/26/2/319.long>
17. Global Lung Function Initiative [Internet]. [Place unknown]. European Respiratory Society ; [Date unknown]. Available from: <http://www.lungfunction.org>
18. Barbey F, Widmer U, Brack T, Vogt B, Aubert J. Spirometric abnormalities in patients with Fabry disease and effect of enzyme replacement therapy. Acta Paediatr Suppl. 2005 ;447 :105
19. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmermann MI, Schilero G et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155 :1004-10
20. Siegenthaler M, Huynh-Do, Krayenbuehl P, Pollock E, Widmer U, Debaix H et al. Impact of cardio-renal syndrome on adverse outcomes in patients with Fabry disease in a long-term follow-up. Int. J. Cardiol [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Sep 01];249 (2017). p. 261-267. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964554>
21. Franzen D, Haile SR, Kasper DC, Mechtler TP, Flammer AJ, Krayenbühl PA et al. Pulmonary involvement in Fabry disease: effect of plasma globotriaosylsphingosine and time to initiation of enzyme replacement therapy. BMJ Open Respir Res [Internet].

- 2018 Apr [cited 2018 Sep 01]; 5(1) [about pp. 9]. Available from: [doi:10.1136/bmjresp-2018-000277](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000277)
22. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Enzyme replacement therapy stabilizes obstructive pulmonary Fabry disease associated with respiratory globotriaosylceramide storage. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2008 Dec [cited 2018 Sep 01]; Suppl 2 :p. 369-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937048>
 23. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Barranger JA, Brady RO, et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* [Internet]. 1980 Jun [cited 2018 Sep 01]; 68(6): p. 898-905. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6247911>
 24. Kim W, Pyeritz RE, Bernhardt BA, Casey M, Litt HI. Pulmonary manifestations of Fabry disease and positive response to enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2007 Feb [cited 2018 Sep 01]; 143(4): p. 377-81. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31600>
 25. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018 Jul [cited 2018 Sep 01]; 124(3): p. 189-203. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017653>
 26. Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Okt 28]; 19(4): p. 430-438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392595/>
 27. Steinack C, Gaspert A, Kovacs R, Nowak A. Morbus Fabry: Selten, aber nicht zu verpassen. *Praxis* [Internet]. 2015 [cited 2018 Okt 28]; 104(14): p. 719-729. Available from: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002045>
 28. Magage S, Lubanda Z, Susa Z, Bultas J, Karetová D, Dobrovolný, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2007 Oct [cited 2018 Nov 06]; 30(5): p. 790-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619837>
 29. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Nov 06]; 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26557248>

30. Kampmann Ch. Enzyme replacement therapy and the heart. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis TM Ltd. 2006. p. 357-362.
31. Schwarting A, Sunder-Plassmann G, Mehta A, Beck M. Effect of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on renal function in patients with Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis TM Ltd. 2006. p. 363-373.
32. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. J. Inherit Metab Dis [Internet]. 2006 Aug [cited 2018 Nov 08]; 29(4): p.572-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16817011>

8. Lebenslauf

Name, Vornamen Mottet, Dominique Yvan

Geschlecht: männlich

Geburtsdatum: 19.05.1981

Heimatort und Kanton von Zürich ZH

Ausbildung:

Primarschule (1988-1991, Riedenhalden A, Zürich)

Mittelschule (1991-1994, Riedenhalden A, Zürich)

Oberstufe (1994-1997, Riedenhalden B, Zürich)

Mittelschule (2005-2008, Kantonale Maturitätsschule für Erwachsene, Zürich) mit genauer Abschlussbezeichnung

ETH (2008-2010, Eidgenössisch Technische Hochschule, Zürich, B Physik)

UZH (2010-2011, Universität Zürich, Zürich, B Biologie)

UZH (2013-2016, Universität Zürich, Zürich, B med)

UZH (2016-2019, Universität Zürich, Zürich, M med)

9. Erklärung

Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs

Master of Medicine (M Med)

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

Langzeitverlauf der Schweizer Fabry Kohorte: Respiratorische Entwicklung nach Enzymer-satztherapie

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Mas-terarbeit* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Ab-geltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten

PROVISORISCH

–, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum:

Name:

Vorname:

Unterschrift:.....

* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.